

| | | | | |
|-------------------------------------|-------|--------|------------------------|-----------------|
| (51)Int.Cl. ⁶ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
| A 6 1 K 31/415 9/20 | A E D | | A 6 1 K 31/415 9/20 | A E D D E |
| 31/645 45/00 | A B N | | 31/645 45/00 | A B N |
| 審査請求 未請求 請求項の数 4 O L （全 8 頁） 最終頁に続く | | | | |

| | | | |
|----------|---------------------|---------|--|
| (21)出願番号 | 特願平7－127786 | (71)出願人 | 000001029 協和醗酵工業株式会社 東京都千代田区大手町 1 丁目 6 番 1 号 |
| (22)出願日 | 平成 7 年(1995) 5 月26日 | (72)発明者 | 上野 靖彦 静岡県三島市佐野見晴台 2－1－2 |
| | | (72)発明者 | 正田 友章 静岡県三島市加茂 8－16 |
| | | (72)発明者 | 斉藤 直浩 静岡県沼津市大岡2763－2 |

(54)【発明の名称】 医薬組成物

(57)【要約】

【目的】 高含量の薬物を含有する製剤において、打錠しやすく溶出性および生体への吸収性に優れた小型化された錠剤を開発する。

【構成】 微粒子化した薬物成分および界面活性剤または有機酸塩からなる核と部分アルファ化デンプンとを含有することを特徴とする医薬組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 微粒子化した薬物活性成分および界面活性剤または有機酸塩からなる核と部分アルファ化デンプンとを含有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項2】 有機酸塩がクエン酸三ナトリウム、コハク酸二ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムおよびグルタミン酸ナトリウムからなる群から選ばれる請求項1記載の組成物。

【請求項3】 薬物活性成分が、バルプロ酸またはその塩、マクロライド系抗生物質、スルホアミド系経口血糖降下剤、非ステロイド性抗炎症剤、サルファ剤およびトロンボキサンA₂拮抗剤からなる群から選ばれる請求項1または2記載の組成物。

【請求項4】 トロンボキサンA₂拮抗剤が11-[2-(5,6-ジメチル-1-ベンゾイミダゾリル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-カルボン酸またはその塩である請求項3記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は崩壊性、溶出性並びに吸収性の改善された経口投与用製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 固形製剤、特に汎用される錠剤中の薬物活性成分を効率良く消化管から吸収させバイオアベイラビリティを高めることは製剤学上の課題の一つである。一錠中に大量の薬物活性成分を含有する製剤は、崩壊時間が長く、溶出率が低下し、そのためバイオアベイラビリティの低下を生じることが知られている。かかるバイオアベイラビリティの低下を防止するために錠剤径の拡大が図られたが服用しにくいという問題がある。

【0003】 製剤学的にバイオアベイラビリティの低下を防止する方法としては、薬物活性成分を1. 有機溶媒に溶解しゼラチンカプセルに充填した軟カプセル剤とする方法、2. 高分子と共に溶媒に溶解し速やかに乾燥して固体分散体とするか、または高分子と共に熔融して固体分散体とする方法、3. 有機溶媒に溶解した後、多孔性物質に微粒子状に吸着させて表面積を増大する方法、4. 高分子の添加剤と共に混合粉碎し非晶質とする方法、5. 薬物活性成分を単独あるいは添加剤と共に粉碎し微粒子化する方法、6. 界面活性剤を製剤基剤に混合する方法等があげられるが、1～4の方法は高含量化が難しい等の問題がある。

【0004】 5の微粒子化法においては、薬物活性成分のみを微粒子化した製剤（特開平5-97670号公報）や、糖あるいは糖アルコールと共に混合粉碎し超微粒子化する方法（特開平3-66613号公報）が知られている。また、6の界面活性剤を製剤基剤に混合することにより薬物の製剤からの放出が促進される方法が知

られている〔ドラッグ デベロップメント アンド インダストリアル ファーマシー、16巻、10号、1717頁、1990年；同、12巻、6号、851頁、1986年〕。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 薬物微粒子の直径を小さくするほどバイオアベイラビリティが向上するが、薬物活性成分単独では直径数 μm 程度にしか粉碎できず、それ以上の超微粒子を得るのは不可能である。糖あるいは糖アルコールとの混合粉碎ではサブミクロン程度の粉碎が可能であるが、糖あるいは糖アルコールが医薬品原末の5～10倍程度必要であり、小型で薬物活性成分が高含量の製剤を得るのは難しい。また、界面活性剤を製剤基剤に混合する方法は、薬物の製剤からの放出は促進されるが打錠時にステイキングが生じるため、製剤方法として好ましくない。

【0006】 本発明の目的は、打錠しやすく溶出性および生体への吸収性に優れた小型化された錠剤を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明は、微粒子化した薬物活性成分および界面活性剤または有機酸塩からなる核と部分アルファ化デンプンとを含有することを特徴とする医薬組成物に関する。本発明においては、微粒子化した薬物活性成分を造粒して得た顆粒に界面活性剤または有機酸塩を噴霧して核顆粒を形成させた後、部分アルファ化デンプン等の基剤と混合して打錠するため、打錠障害が生じることなく溶出性に優れた医薬組成物が提供される。

【0008】 本発明において薬物活性成分としては、錠剤として使用されるものであればいずれでもよいが、錠剤中の含有量が多い薬物活性成分に適用するのが好ましい。例えばバルプロ酸またはその塩、アセチルスピラマイシン等のマクロライド系抗生物質、グリブソール等のスルホアミド系経口血糖降下剤、ケトフェニルブタゾン等の非ステロイド性抗炎症剤、スルファメトピラジン等のサルファ剤、レボドパ、酢酸メドロキシプロゲストロン、11-[2-(5,6-ジメチル-1-ベンゾイミダゾリル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-カルボン酸またはその塩（特開平2-91041）等のトロンボキサンA₂拮抗剤があげられる。これら化合物の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等の金属塩があげられる。本医薬組成物1錠中の薬物活性成分の含有量は通常1～80重量%程度でよいが、好ましくは30～80重量%、より好ましくは30～60重量%である。

【0009】 薬物活性成分の微粒子化は、どのような方法を用いてもよいが、ジェット粉碎法、ハンマーミル法等により通常の高速攪拌粉碎机、衝撃粉碎机を用いて薬物活性成分を微粒子化すればよい。微粒子の径は30 μ

m以下、好ましくは10 μ m以下である。

【0010】本発明において用いられる界面活性剤は、経口製剤で許容される界面活性剤ならいかなるものでもよいが、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ショ糖脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム等があげられ、好ましくはラウリル硫酸ナトリウムがあげられる。本発明で用いられる界面活性剤の添加量は、薬物活性成分に対して1～2重量%程度が好ましい。添加量が1重量%未満では効果がなく、2重量%を越えると硬度が低下し、摩損・かけの原因となる。

【0011】本発明において用いられる有機酸塩は、経口製剤で許容される有機酸塩ならいずれでもよいが、好ましくは、クエン酸三ナトリウム、コハク酸二ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、グルタミン酸ナトリウムなどがあげられ、好ましくはクエン酸三ナトリウムが用いられる。本発明で用いられる有機酸塩の添加量は、薬物活性成分に対して0.5～4重量%、好ましくは2～4重量%である。添加量が0.5重量%未満では効果が無く、4重量%を越えるとスティッキングなどの打錠障害の原因となる。

【0012】本発明で用いられる部分アルファ化デンプンは、トウモロコシデンプンを水と共に加熱して、でんぷん粒を破壊することなくアルファ化したものを急速に乾燥したものであればいかなるものでもよく、市販のPCS（旭化成工業株式会社製）、スターチ1500（日本カラコン株式会社製）等があげられる。部分アルファ化デンプンは、薬物活性成分に対して通常1～40重量%程度、好ましくは20～30重量%加える。

【0013】本発明の医薬組成物は通常錠剤である。

【0014】以下に、本発明の医薬組成物の製造方法を説明する。薬物活性成分をジェット粉砕法、ハンマーミル法等により微粒子化した後、結合剤を加えて攪拌造粒法あるいは流動層造粒法等の一般的な造粒法により核顆粒を調製し、ついで界面活性剤を2.5～5.0W/V%溶解した水溶液あるいは1.25～10.0W/V%の有機酸塩を含有した水溶液を流動層造粒機により該顆粒に噴霧した後、部分アルファ化デンプンおよび製剤上常用される添加剤と混合し打錠、成型する（医薬品の開発、第11巻製剤の単位操作と機械、1989年広川書店刊）ことにより、本発明の医薬組成物が得られる。

【0015】結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、プルランなどが挙げられる。結合剤の添加量は薬物活性成分に対して1～3重量%、より好ましくは2～3重量%である。

【0016】製剤上常用される添加剤としては、通常用いられる賦形剤、崩壊剤、滑沢剤等の中から主薬の安定性をそこなわず、かつ錠剤特性に影響を与えないものであればよく、例えば賦形剤としては乳糖、馬鈴薯デンプン、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、白糖、マ

ンニトール、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム等があげられる。崩壊剤としては、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ポリビニルポリプラスドン、クロスカルメロースナトリウム等があげられる。滑沢剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、コロイド状シリカ等があげられ、これらの添加剤を単独あるいは組み合わせて用いてもよい。

10 【0017】賦形剤の添加量は、薬物活性成分に対して通常0～70%、好ましくは0～30%であり、崩壊剤の添加量は、薬物活性成分に対して1～50重量%、好ましくは25～30重量%である。滑沢剤の添加量は、薬物活性成分に対して0.5～3重量%、好ましくは1～2重量%である。

20 【0018】本発明の錠剤には必要に応じて通常の剤皮を施してフィルムコーティング錠や糖衣錠、腸溶性フィルムコーティング錠とすることができる。フィルムコーティング剤皮の成分としては、水溶性高分子のヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、胃溶性高分子のメタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチル・アミノエチル共重合体（オイラギッド（以下、Eudragit という）E100；ロームファーマ社製（以下、Rohm Pharma という））、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート（AEA；三共株式会社製）、腸溶性高分子のメタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体（Eudragit L100-55；Rohm Pharma）、メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体（Eudragit L100, S100；Rohm Pharma）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、不溶性高分子としてエチルセルロース、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチル・アンモニウムエチル共重合体（Eudragit RS；Rohm Pharma）等があげられる。糖衣成分としては、白糖、炭酸カルシウム、ゼラチン等が挙げられる。

30 【0019】以下に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。なお、これらの実施例は本発明を限定するものではない。

40 【0020】

【実施例】

【0021】実施例1（組成物1）

ジェット粉砕法により微粒化したソジウム（E）-11-〔2-（5,6-ジメチル-1-ベンゾイミダゾリル）エチリデン〕-6,11-ジヒドロジベンゾ〔b,e〕オキセピン-2-カルボキシレートモノハイドレート（以下、化合物Aという）100mgをヒドロキシプロピルセルロース〔日本曹達株式会社製、（以下、HPC-L という）〕3mgを用いて攪拌造粒法により造粒し核

顆粒を調製した。得られた核顆粒にラウリル硫酸ナトリウム〔日光ケミカルズ株式会社製（以下、SLS という）〕溶液を流動層コーティング装置を用いて、SLS が化合物Aに対し1重量%（以下、単に%で表す）になるように噴霧した。ついで得られた該顆粒に部分アルファ化デンプン〔旭化成工業株式会社製、（以下、PCS という）〕28.3mg、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース〔信越化学工業株式会社製、（以下、L-HPC という）〕27.0mg、ポリビニルポリラスドンXL-10〔GAFケミカル社製（以下、PVPP XL-10という）〕18.0mg、軽質無水ケイ酸〔フロイント産業製（以下、アドソリダー101 という）〕0.9mg、ステアリン酸マグネシウム〔堺化学株式会社製、（以下、Mg-St という）〕1.8mgを添加し、常法により打錠して組成物1（錠剤）を得た。なお得られた錠剤の直径は8mmであった。

【0022】実施例2（組成物2）

ジェット粉碎法により微粒化した化合物A100mgをポリビニルアルコール〔日本合成化学工業株式会社製（以下、PVA という）〕3.0mgを用いて攪拌造粒法により造粒し核顆粒を調製した。この核顆粒に化合物Aに対しSLS 2%となるように流動層コーティング装置を用いてSLS 溶液を噴霧した。ついでPCSを27.3mgにする以外は実施例1と同様の方法で添加剤を加え組成物2（錠剤）を得た。

【0023】実施例3（組成物3）

SLS が化合物Aに対し1%となるように流動層コーティング装置を用いてSLS溶液を核顆粒に噴霧し、PCSを28.3mgにする以外は実施例2と同様の方法で組成物3（錠剤）を得た。

【0024】実施例4（組成物4）

実施例1と同様の方法で化合物AをHPC-Lを用いて攪拌造粒法で造粒し核顆粒を調製した後、得られた核顆粒にクエン酸三ナトリウムが化合物Aに対して4%となるように流動層コーティング装置を用いてクエン酸三ナトリウム溶液を噴霧し、PCSを25.3mgにする以外は実施例1と同様の方法により錠剤を製造し組成物4（錠剤）を得た。

【0025】実施例5（組成物5）

クエン酸三ナトリウムを化合物Aに対し2%となるように流動層コーティング装置を用いて噴霧し、PCSを27.3mgにする以外は実施例4と同様の方法により組成物5（錠剤）を得た。

【0026】実施例6（組成物6）

クエン酸三ナトリウムを化合物Aに対し1%となるように流動層コーティング装置を用いて噴霧し、PCSを28.3mgにする以外は実施例4と同様の方法により組成物6（錠剤）を得た。

【0027】実施例7（組成物7）

クエン酸三ナトリウムを化合物Aに対し0.5%となる

ように流動層コーティング装置を用いて噴霧し、PCSを28.8mgにする以外は実施例4と同様の方法により組成物7（錠剤）を得た。

【0028】実施例8（組成物8）

クエン酸三ナトリウムの代わりコハク酸二ナトリウムを用いる以外は実施例4と同様の方法により組成物8（錠剤）を得た。

【0029】実施例9（組成物9）

クエン酸三ナトリウムの代わり酢酸ナトリウムを用いる以外は実施例4と同様の方法により組成物9（錠剤）を得た。

【0030】実施例10（組成物10）

クエン酸三ナトリウムの代わり酢酸カリウムを用いる以外は実施例4と同様の方法により組成物10の錠剤を得た。

【0031】実施例11（組成物11）

クエン酸三ナトリウムの代わりグルタミン酸ナトリウムを用いる以外は実施例4と同様の方法により組成物11（錠剤）を得た。

【0032】実施例12（組成物12）

実施例4で得た錠剤にあらかじめ調製したヒドロキシプロピルメチルセルロース、酸化チタン、マクロゴール6000からなるコーティング液をハイコートHC-48（フロイント産業製）を用いてコーティングし、フィルムコーティング錠を得た。

【0033】実施例13（組成物13）

SLS が微粒化した化合物Aに対し4重量%となるように流動層コーティング装置を用いてSLS 溶液を噴霧し、PCSを25.3mgにする以外は実施例3と同様の方法にて組成物13（錠剤）を得た。

【0034】実施例14（組成物14）

SLS が微粒化した化合物Aに対し0.5重量%となるように流動層コーティング装置を用いてSLS 溶液を噴霧し、PCSを28.8mgにする以外は実施例3と同様の方法にて組成物14（錠剤）を得た。

【0035】参考例1（組成物a）

微粒化した化合物A100mgをHPC-L 2mgを用いて攪拌造粒法により造粒したのち直打用乳糖〔太陽化学社製；タブレットース（以下、Tablettoseという）〕21.3mg、HPC-L 36mg、PVPP XL-1018mg、アドソリダー101 0.9mg、Mg-St 1.8mgを添加し常法により打錠して、部分アルファ化デンプンおよび界面活性剤または有機酸の塩を添加せずに調合した組成物a（錠剤）を得た。得られた錠剤の直径は8mmであった。

【0036】参考例2（組成物b）

微粒化した化合物A100mgをHPC-L 3mgを用いて攪拌造粒法により造粒したのちPCS 29.3mg、HPC-L 27mg、PVPP XL-10 18mg、アドソリダー101 0.9mg、Mg-St 1.8mgを添加し常法により打

錠して、界面活性剤または有機酸の塩を添加せずに調合した組成物b（錠剤）を得た。

【0037】参考例3（組成物c）

組成物bを実施例12と同じ方法で被服して組成物c（被覆剤）を得た。

【0038】参考例4（組成物d）

化合物Aおよび化合物Aに対し4%となるようにクエン酸三ナトリウムを粉末のまま混合する以外は、実施例1で用いられている添加剤を添加した後打錠し組成物d（錠剤）を得た。

【0039】実施例および参考例で得られた各製剤について崩壊性、化合物Aの溶出性および吸収性について比較した結果を以下に説明する。

【0040】試験例1

*

第1表

| 試験項目\組成物 | 組成物1 | 組成物a | 組成物b |
|----------------|------|------|------|
| 硬度試験の測定硬度(Kgf) | 6.3 | 8.5 | 8.2 |
| 崩壊試験の測定崩壊時間(分) | 11.0 | 14.6 | 18.4 |

【0043】第1表によれば、組成物1は組成物aおよび組成物bよりも早い崩壊時間を示した。また、図1によれば組成物1は界面活性剤を加えない組成物bよりも高い溶出効果を示した。

【0044】試験例2

実施例2、3で各々得られた組成物2、3および実施例※

*実施例1で得られた組成物1、参考例1で得られた組成物aおよび参考例2で得られた組成物bの崩壊試験および硬度の測定に関する比較試験を行った。また、組成物1と組成物bに関しては溶出試験の比較試験を行った。崩壊試験は日本薬局方第12改正一般試験法崩壊試験法に従い試験液として精製水を用いた。硬度は、錠剤破壊強度測定器（富山産業株式会社製）を用いて測定した。溶出試験は日本薬局方第12改正一般試験法溶出試験法第2法に準じ、パドル回転数を100回転とし、試験液として精製水〔日本薬局方指定〕を用いた。

【0041】崩壊試験及び硬度測定の結果を第1表に、溶出試験の結果を図1に示す。

【0042】

【表1】

※13、14で得られた組成物13、14に関して崩壊試験および硬度の測定を試験例1に準じて行った。

【0045】崩壊試験及び硬度測定の結果を第2表に示す。

【0046】

【表2】

第2表

| 試験項目\組成物 | 組成物2 | 組成物3 | 組成物13 | 組成物14 |
|----------------|------|------|-------|-------|
| 硬度試験の測定硬度(Kgf) | 4.5 | 5.5 | 2.9 | 6.2 |
| 崩壊試験の測定崩壊時間(分) | 10.9 | 13.5 | 7.2 | 16.2 |

【0047】試験例3

実施例4～11で各々得られた組成物4～11および参考例2で得られた有機酸塩を加えない組成物bに関して崩壊試験、硬度の測定および溶出試験の比較を試験例1

【0048】崩壊試験及び硬度測定の結果を第3表に、溶出試験の結果を図2および図3に示す。

【0049】

【表3】

第 3 表

| 組成物 | 試験項目 | |
|-----|------------------------|---------------------------|
| | 硬度試験の 測定硬度 (Kgf) | 崩壊試験の測定 崩壊時間(分) 精製水 |
| 4 | 6. 8 | 3. 0 |
| 5 | 7. 3 | 5. 7 |
| 6 | 7. 2 | 5. 6 |
| 7 | 6. 1 | 9. 8 |
| 8 | 7. 4 | 6. 0 |
| 9 | 7. 3 | 4. 6 |
| 10 | 6. 9 | 7. 9 |
| 11 | 7. 1 | 6. 9 |
| b | 7. 1 | 17. 3 |

【0050】第3表によれば各実施例組成物の水における崩壊時間は、組成物bよりも短かった。また図2および図3によれば各実施例組成物の溶出率はいずれも組成物bよりも高かった。

【0051】試験例4

実施例12で得られた組成物12と参考例3で得られた組成物cについてビーグル犬を用いて化合物Aの吸収性を比較した。ビーグル犬を1群5頭とし、各製剤を1錠*30

*づつ水20mlと共に投与した。経時的に採血し、血漿中の化合物Aの濃度をHPLC法により測定した。

【0052】化合物Aの血漿中濃度推移を図4に薬動学的パラメータ(血漿中濃度下面積、最高血漿中濃度)を第4表に示した。

【0053】

【表4】

第 4 表

| | 血漿中濃度下面積 (ng×h/ml) | 最高血漿中濃度 (ng/ml) |
|-------|-----------------------|--------------------|
| 組成物12 | 771. 7 | 476. 8 |
| 組成物c | 325. 1 | 173. 4 |

【0054】図4によれば、クエン酸ナトリウムを添加した組成物12は、組成物cよりも体内の吸収が良く、血液中の貯留時間も長かった。また、第4表によれば、組成物12は血漿中濃度下面積(AUC_{0-8h})および最高血漿中濃度(C_{max})も高かった。

【0055】試験例5

実施例12で得られた組成物12と参考例3で得られた組成物cについて、試験例1に示した方法により溶出試

験をおこなった。結果を図5に示す。図5によれば、組成物12のほうが溶出効果が高いことが示された。

【0056】試験例6

実施例4で得られた組成物4と参考例4で得られた組成物dについて、試験例1と同様の条件で崩壊試験および硬度測定を行った。結果を第5表に示す。

【0057】

【表5】

第 5 表

| 試験項目\組成物 | 組成物 4 | 組成物 d |
|----------|-------|-------|
| 硬度 (Kgf) | 6.8 | 7.8 |
| 崩壊時間 (分) | 3.0 | 8.2 |

【0058】第5表によれば、組成物4および組成物dの硬度に差は無いものの、組成物4では崩壊時間が大幅に増加していた。さらに、組成物4および組成物dの打錠性を比較したところ、組成物dは打錠性が悪く打錠時にステイキングを認めた。

【0059】

【発明の効果】本発明により、高含量の薬物を含有するにもかかわらず、打錠しやすく、溶出性および生体への吸収性に優れた小型化された製剤を得ることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 組成物1と組成物bの溶出試験での比較

【符号の説明】

—●— 組成物1
—○— 組成物b

【図2】 組成物4～7と組成物bの溶出試験での比較

【符号の説明】

—×— 組成物4
—●— 組成物5
—□— 組成物6
—■— 組成物7

—○— 組成物b

【図3】 組成物8～11と組成物bの溶出試験での比較

【符号の説明】

—●— 組成物8
—×— 組成物9
—□— 組成物10
—■— 組成物11
—○— 組成物b

【図4】 組成物12と組成物cの化合物Aの血漿中濃度変化の比較

【符号の説明】

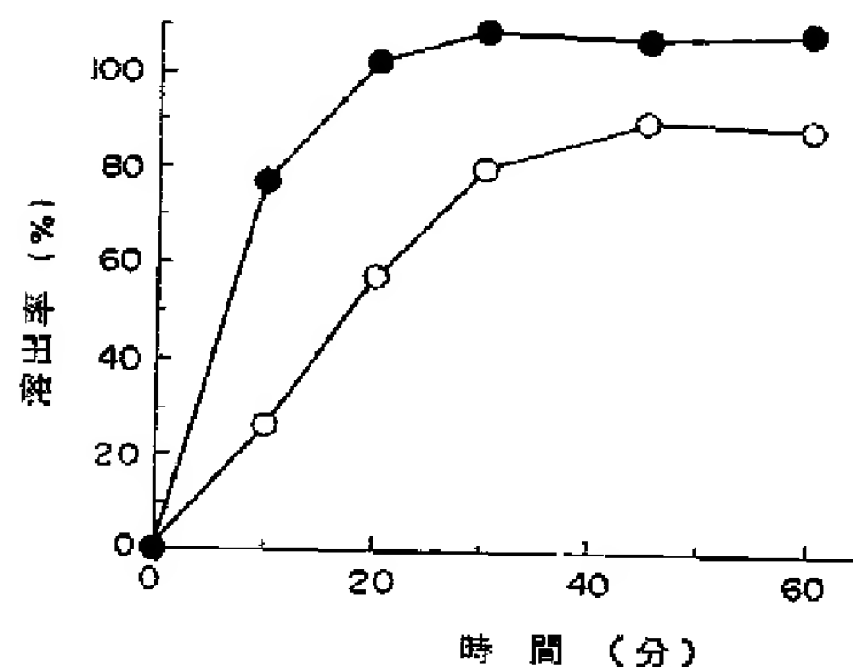
—●— 組成物12
—○— 組成物c

【図5】 組成物12と組成物cの化合物Aの溶出試験での比較

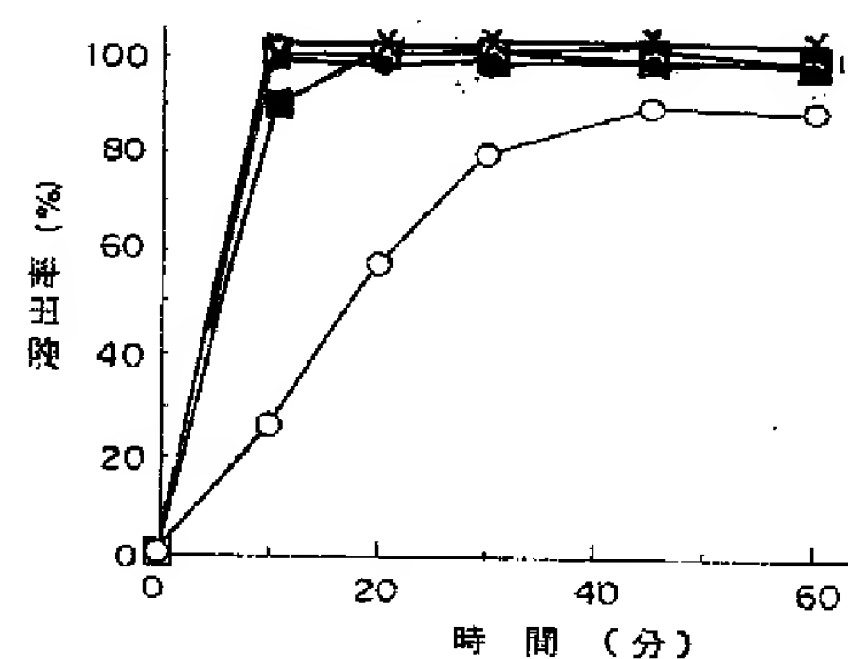
【符号の説明】

—●— 組成物12
—○— 組成物c

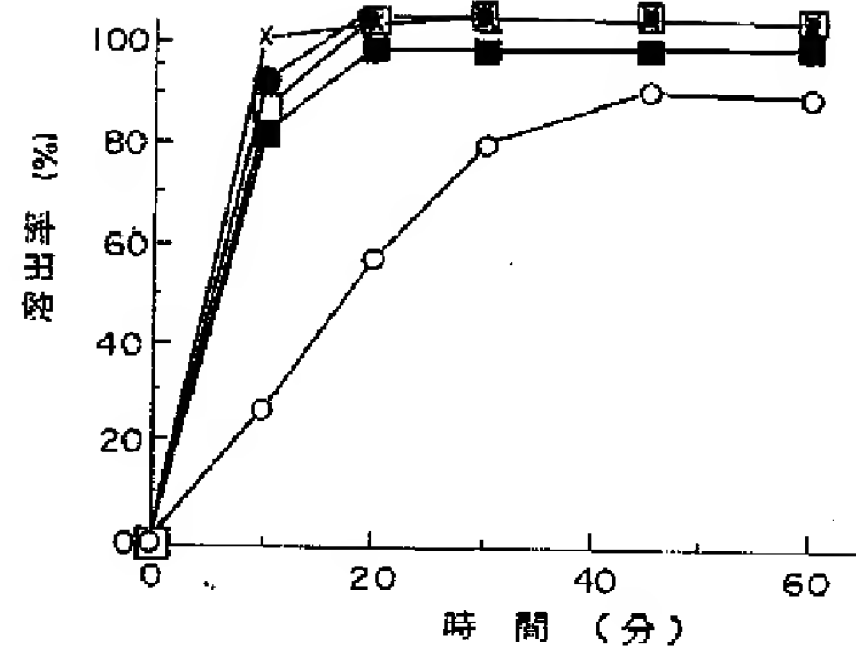
【図1】



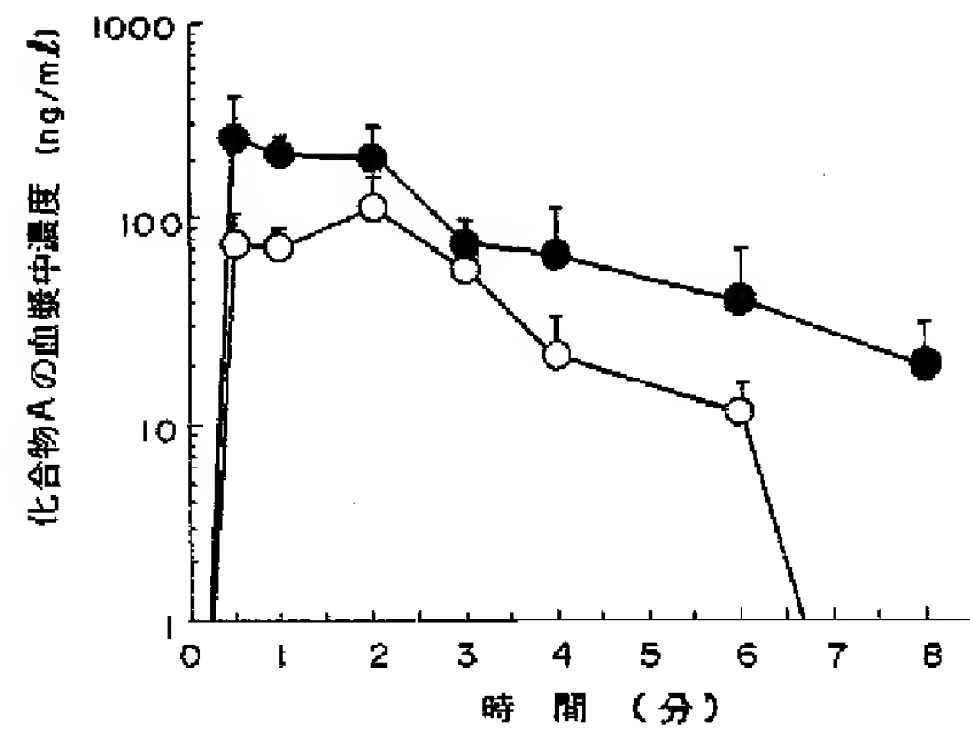
【図2】



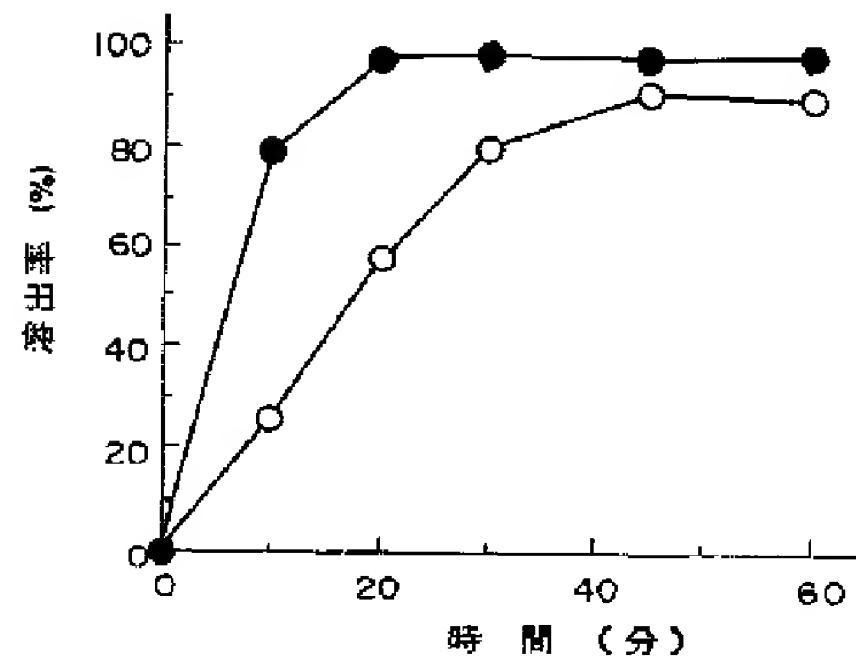
【図3】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

| (51) Int. Cl. ⁶ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|----------------------------|-------|--------|---------------|--------|
| A 6 1 K | 47/12 | | A 6 1 K 47/12 | E |
| | 47/16 | | 47/16 | E |
| | 47/36 | | 47/36 | B |